

Matemáticas contra la displasia fibrosa

Explicando el rebote causado por la interrupción de denosumab

Juan Enrique García (z42gamoj@uco.es), Universidad de Córdoba

(trabajo conjunto con Mariia Soloviova (Universidad de Castilla-La Mancha), Luis Fernández De Castro Díaz (National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.), Alison M. Boyce (National Institutes of Health, Bethesda, EE.UU.) y Magdalena Caballero (Universidad de Córdoba))

1. DISPLASIA FIBROSA Y TRATAMIENTO CON DENOSUMAB

La displasia fibrosa (DF) es una enfermedad ósea rara (Boyce y Collins, 2020):

- El hueso normal es reemplazado por tejido fibro-óseo displásico.
- Se producen **lesiones aisladas** que pueden dar lugar a **dolor, fracturas** y **deformidades**.
- Es **genética** pero **no hereditaria**, con **carácter mosaico**.
- Originada por mutaciones poscigóticas del gen GNAS**, causantes de un aumento de los niveles intracelulares de AMP cíclico, que provocan alteraciones en el remodelado óseo:

- ❖ **Aumento de la resorción ósea**, asociada a una sobreproducción del ligando receptor activador para el factor nuclear κB (**RANKL**).
- ❖ **Aumento en la proliferación** de los osteoprogenitores mutados y circundantes.
- ❖ **Diferenciación anómala** de los osteoprogenitores mutados y circundantes.

Actualmente **no existe cura para la DF**, pero ensayos clínicos con **Denosumab** (DMAB), un anticuerpo monoclonal **inhibidor del RANKL**, combinado con bifosfonatos (**Zoledronato**), han arrojado resultados prometedores.

EFFECTO ADVERSO: LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO HA SIDO VINCULADA A REBOTE EN LA RESORCIÓN ÓSEA, ASOCIADA A HIPERCALCEMIA MORTAL.

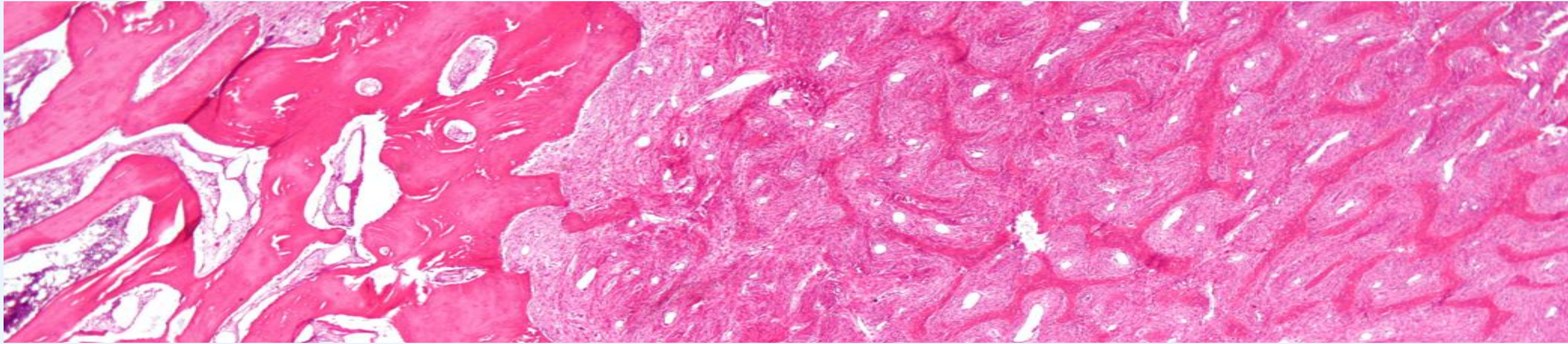


Figura 1. Micrografía de displasia fibrosa (derecha) junto a tejido óseo no afectado (izquierda). Tinción con hematoxilina-eosina (H&E). Fuente: Wikimedia Commons, *Fibrous dysplasia - very low mag.* Micrografía por Nephron (2012).

2. RESORCIÓN ÓSEA, RANKL Y DENOSUMAB

La **interacción entre RANKL y su receptor RANK**, presente en los precursores osteoclásticos, **promueve la activación y fusión de preosteoclastos/osteomorfos**, dando lugar a osteoclastos maduros responsables de la resorción ósea. **Durante la resorción se libera CTX** (telopéptido C-terminal del colágeno tipo I), un **marcador sérico de la resorción ósea** (Figura 2 (a)).

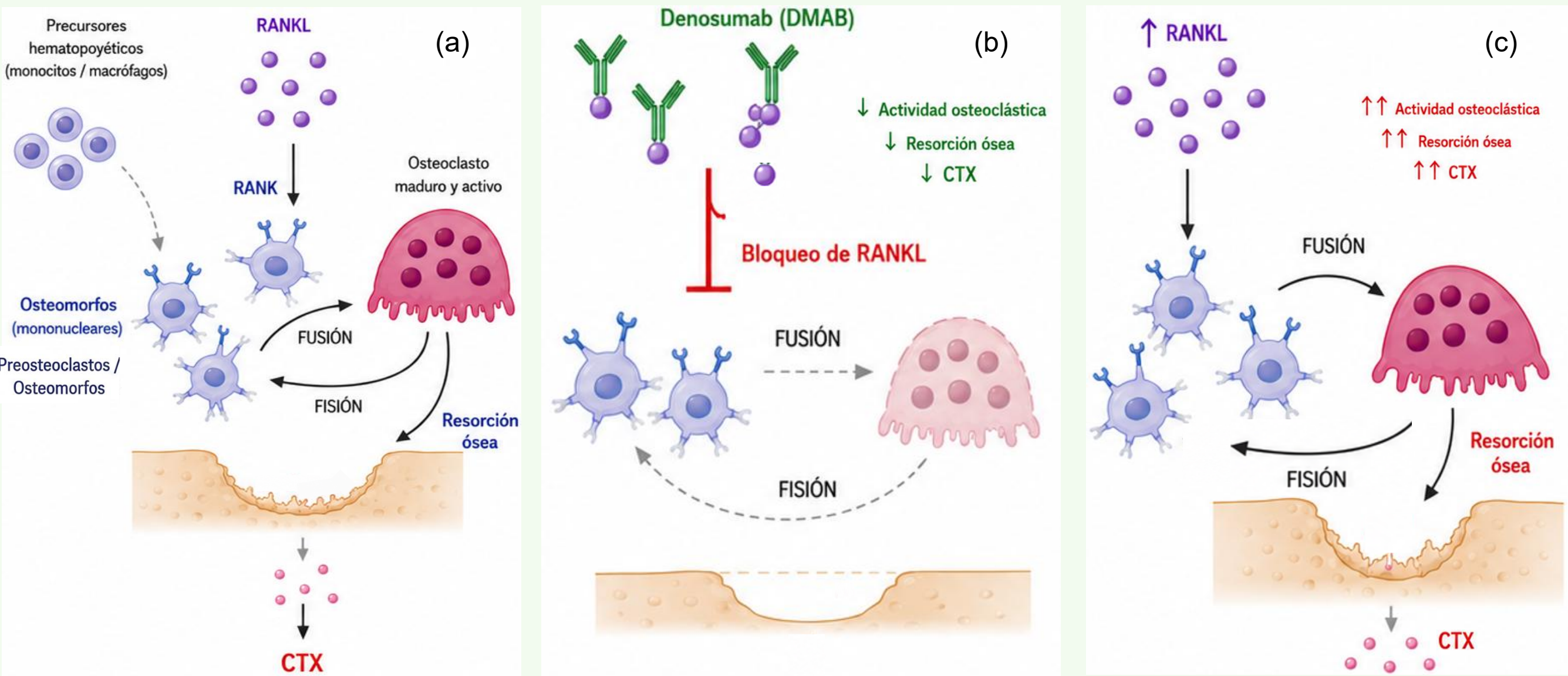


Figura 2. Esquema de la dinámica de la resorción ósea y efecto del tratamiento con DMAB. En (a), la señalización RANKL-RANK regula la formación y actividad de osteoclastos. En (b), DMAB se une a RANKL e inhibe la señalización RANKL-RANK. Al retirar DMAB (c), RANKL vuelve a señalizar restaurando la actividad osteoclástica. Fuente: Elaboración propia mediante inteligencia artificial (*ChatGPT*).

En la Figura 2 (b) se observa que, tras aplicar DMAB, **la actividad osteoclástica disminuye** provocando **menor resorción ósea** y **bajos niveles de CTX**. Tras la retirada de DMAB, la señalización RANKL-RANK se restablece y con ella la osteoclastogénesis, **pero esta vez con posibilidad de rebote en la resorción y mayores niveles de CTX** (Figura 2 (c)).

3. HIPÓTESIS DE PARTIDA

La inhibición de RANKL por DMAB ... **favorece la acumulación de osteomorfos durante el tratamiento y su retirada promueve su fusión en osteoclastos, pudiendo generar un rebote en la resorción ósea y los niveles de CTX** (McDonald et al., 2021; Zanchetta et al., 2018).

Modelos matemáticos: De observaciones discretas a una dinámica continua de la resorción ósea

Para validar la hipótesis, hemos desarrollado **cuatro modelos matemáticos** (Figura 4) basándonos en datos (CTX sérico) de un **ensayo clínico abierto de fase 2** (NCT03571191) con **DMAB + Zoledronato** aplicado a ocho pacientes con DF.

Trasladamos la hipótesis clínica a relaciones matemáticas y obtener para cada paciente, a partir de datos longitudinales discretos de CTX sérico, una curva de la evolución temporal del CTX.

4. MODELOS MATEMÁTICOS

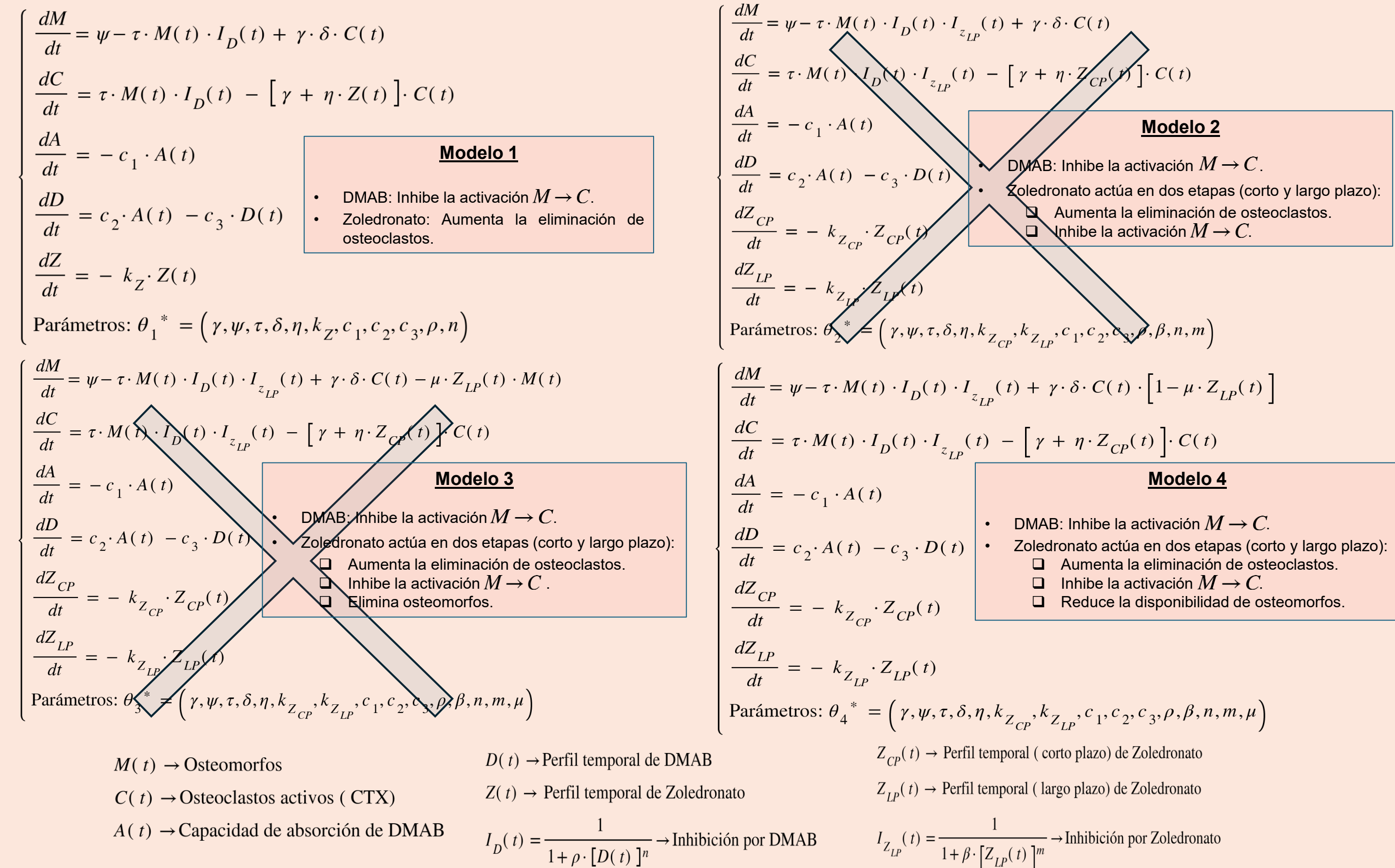


Figura 4. Modelos matemáticos (sistemas EDO). Todos los modelos incorporan la inhibición de activación osteoclástica con DMAB. Los modelos se diferencian en la representación del efecto del Zoledronato sobre activación, eliminación o disponibilidad de osteomorfos.

Los modelos 2 y 3 se desestimaron porque las curvas CTX generadas no reflejaban las dinámicas reales.

5. PERSONALIZACIÓN DE LOS PARÁMETROS

Por cada modelo y paciente del ensayo clínico se han **determinado parámetros óptimos**. Para ello se ha diseñado un **procedimiento con Python** basado en muestreo del espacio de parámetros y optimización global mediante Bi-Pop-CMA-ES (Figura 5).

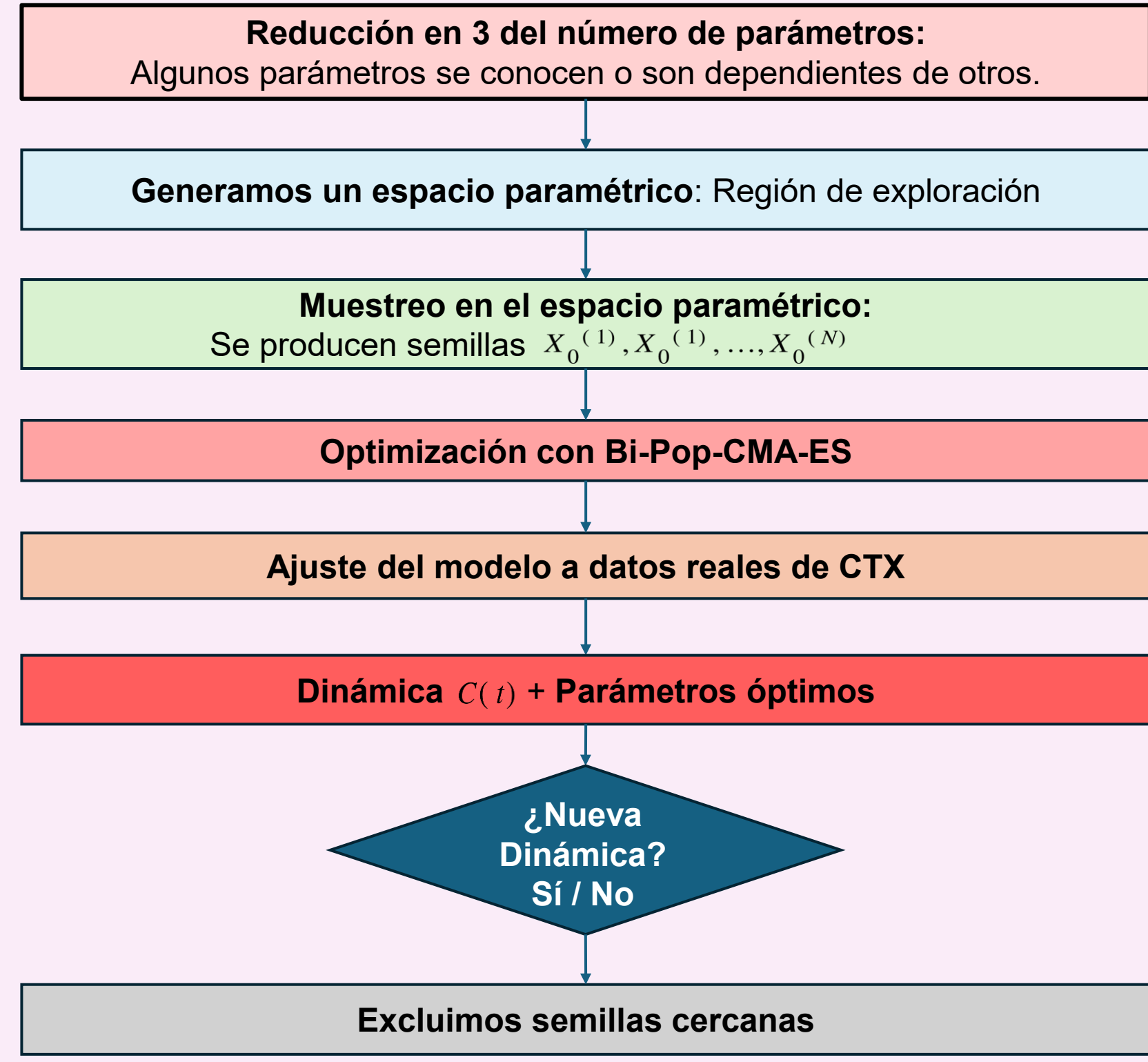


Figura 5. Algoritmo programado en Python.

6. RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Para cada paciente hallamos dinámicas de resorción ósea compatibles con los datos reales de CTX.

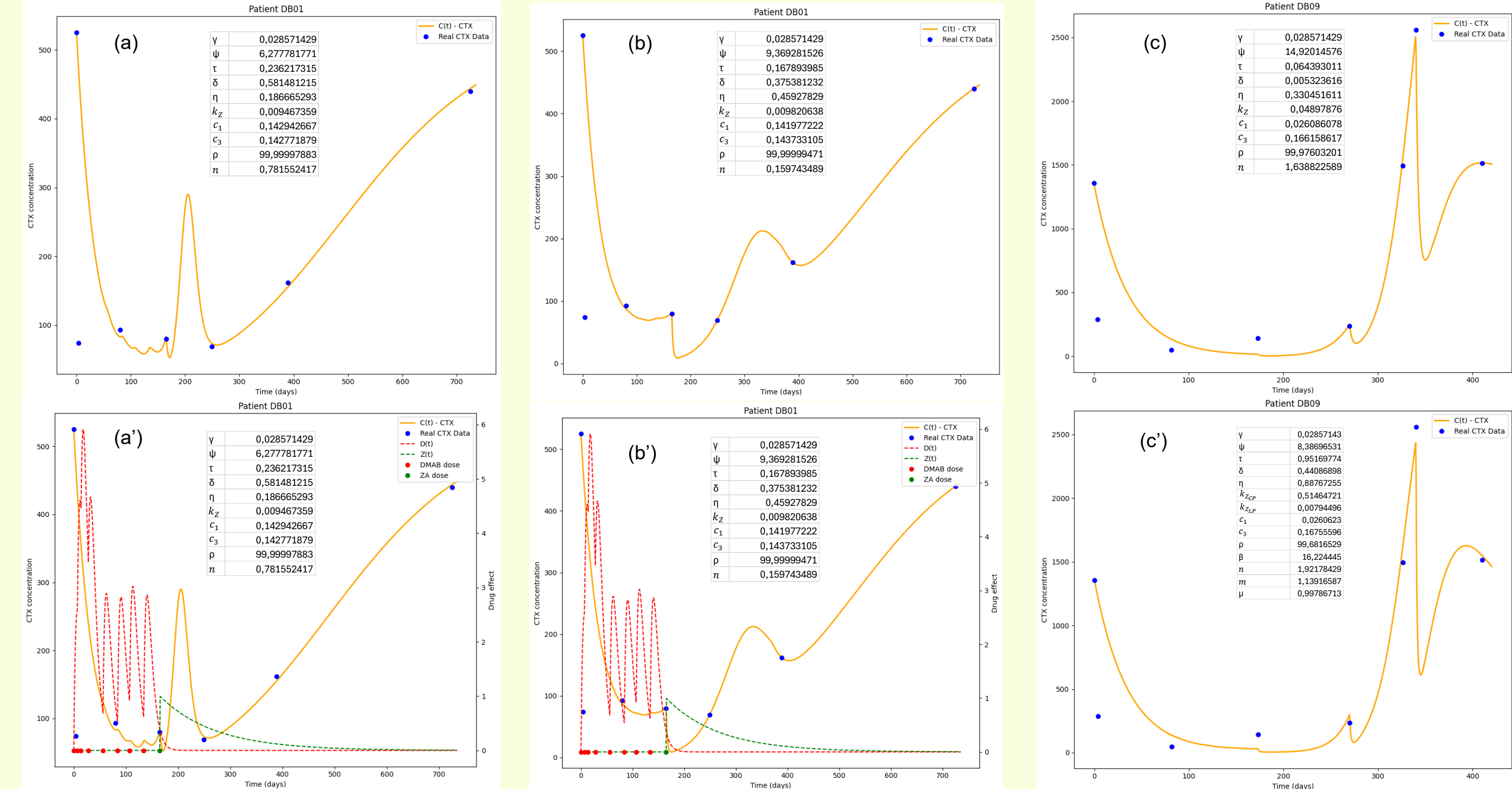


Figura 6. Gráficos obtenidos por los modelos y datos reales de CTX junto a curvas de fármacos. En (a) y (b) se observan 2 dinámicas para el paciente 1 con el modelo 1. En (a') y (b') tenemos los mismos gráficos junto con el comportamiento de los fármacos. En (c) y (c') encontramos una dinámica donde aparece rebote en la resorción ósea, el cual ha sido capturado por los modelos 1 y 4.

Conclusiones

- La hipótesis clínica es compatible** con los datos obtenidos en el ensayo clínico.
- La farmacodinámica del Zoledronato** (cuya interacción con los osteomorfos es desconocida) **es compatible con la descrita por los modelos 1 y 4**.
- Se han obtenido **valores óptimos personalizados** de los parámetros de los modelos, generando **gemelos virtuales** de cada paciente con los que hacer futuros ensayos clínicos virtuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

McDonald, M. M. et al. (2021). Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption. *Cell* 184, 1330–1347.e13.

Nephron. (2012). *Fibrous dysplasia - very low mag* [Micrografía]. Wikimedia Commons. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fibrous_dysplasia_-_very_low_mag.jpg.

Boyce, A. M., y Collins, M. T. (2020). Fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: A rare, mosaic disease of Gs activation. *Endocrine Reviews*, 41(2), 345–370.

Zanchetta, M. B. et al. (2018). Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos. Int.* 29, 41–47.

AMGEN

The phase 2 trial NCT03571191 was conducted with support from Amgen Inc.

feder

Fundación feder

para la investigación de Enfermedades Raras

IX Convocatoria de Ayudas a la Investigación

MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES

Cofinanciado por la Unión Europea

AGENCIA ESTATAL DE INVESTIGACIÓN